

# HODGKINOVIM LIMFOMI

*Tanja Južnič-Šetina*

**Povzetek.** Hodgkinov limfom (HL) ali včasih imenovan Hodgkinova bolezen je rak limfatičnega tkiva, ki spada med dobro ozdravljive maligne bolezni. Za njim najpogosteje zbolijo mladostniki in mlajši odrasli do 35. leta starosti, sledijo jim starejši, po 55. letu starosti. V Sloveniji zbolijo 40–65 bolnikov letno.

Za bolezen so značilne Hodgkinove in Reed-Sternbergove (HRS) celice, ki so v bogatem vnetnem celičnem okolju. Tumorske celice izhajajo iz zrelih B-celic, ki so večinoma izgubile tipičen B-celični fenotip in postale odporne na celično smrt. Po klasifikaciji *Svetovne zdravstvene organizacije* (SZO) razlikujemo dva tipa HL, klasični HL, ki se pojavlja v v 95 % primerov in tip nodularne limfocitne predominance – v 5 % primerov. Bolezen se ponavadi začne v bezgavkah in se sčasoma razširi na druge bezgavčne skupine, zunajbezgavčne organe in vranico. HL zdravimo s kemoterapijo, obsevanjem, ob ponovitvi bolezni pa z avtologno, izjemoma z alogensko presaditvijo krvotvornih matičnih celic, če je bolnik v primerni kondiciji za tovrstno zdravljenje in doseže ustrezno remisijo bolezni s konvencionalnim zdravljenjem. Za zdravljenje ponovitev bolezni in primarno neodzivne bolezni je že uveljavljeno novo biološko zdravilo brentuksimab vedotin.

Prognoza HL je odlična, več kot 80 % bolnikov pozdravimo. V zadnjih desetletjih je bil narejen velik napredek na področju diagnostike in zdravljenja bolnikov s HL, tako na področju učinkovite polikemoterapije, novih tehnik obsevanja in kombiniranega zdravljenja kot tudi imunoterapije in podpornega zdravljenja. Danes je glavni izziv dodatno zmanjšanje toksičnih učinkov zdravljenja ob ohranjanju odličnega izida bolezni in izboljšanje preživetja bolnikov s slabimi napovednimi dejavniki, z neodzivno boleznijo in ponovitvami. Cilj zdravljenja HL je ozdravitev, ki pa jo moramo doseči s čim manj poznimi posledicami zdravljenja.

## UVOD

Hodgkinov limfom (HL) ali včasih imenovan Hodgkinova bolezen je rak limfatičnega tkiva. Bolezen se imenuje po Thomasu Hodgkinu, angleškem patologu, ki je leta 1832 prvič opisal to nenavadno bolezen s zvečanimi bezgavkami in vranico. Vznikne iz zrelih B-celic v germinalnih centrih limfatičnega tkiva. Za bolezen so značilne maloštevilne Hodgkinove in večjedrne Reed-Sternbergove (HRS) celice, ki obsegajo 0,1–10 % celic prizadetega tkiva. So v bogatem vnetnem okolju, sestavljenem iz limfocitov, histiocitov, eozinofilcev, nevtrofilcev, plazmatk, fibroblastov in kolagenskih vlaken. HRS-celice izvirajo iz limfocitov B, ki so v procesu razvoja izgubili nekatere fenotipske značilnosti B-celic in postale odporne na celično smrt (1, 2).

Za HRS-celice je značilna nenadzorovana aktivacija številnih signalnih poti in transkripcijskih faktorjev, ki poteka deloma prek interakcij HRS-celic z različnimi celicami mikrookolja, deloma pa prek genetskih mutacij. Znano je, da je v patogenezo HL vpletena signalna pot prek jedrnega faktorja kapa B (NFκB). Le-ta sproži vnetni odziv in spodbudi prepis specifičnih genov, odgovornih za antiapoptozo, ter tako vodi v nenadzorovano proliferacijo

malignih limfocitov. Prek omenjenega faktorja deluje tudi virus Epstein-Barr (EBV), ki velja za enega od dejavnikov pri razvoju HL pri EBV-pozitivnih bolnikih (3).

Primeri HL obsegajo 10 % vseh limfomov in okrog 0,6 % vseh rakov. Incidenca HL v Evropi in ZDA je zadnja desetletja stabilna, 2–3/100.000 prebivalcev; med črnci in Azijci je nižja. Starostna porazdelitev je bimodalna, najpogosteje zbolijo mladi med 15 in 34 letom, sledijo jim starejši po 55 letu starosti. Moški zbolijo nekoliko pogosteje kot ženske (4, 5). V Sloveniji zbolijo okrog 40 do 65 bolnikov letno. V letu 2010 je po podatkih Registra raka RS zbolelo 62 bolnikov (6).

Za bolezen je značilna infiltracija bezgavke z malignimi limfociti, od koder se postopoma širi v sosednje bezgavke in sčasoma preide na druge organe. Ob razširjeni bolezni se pojavijo sistemski znaki bolezni.

Hodgkinove limfome razdelimo glede na morfologijo in imunofenotipske značilnosti celic po Klasifikaciji SZO v dve skupini: klasični HL, ki zajema 95 % primerov, in nodularno limfocitno predominanco (NLPHL), ki zajema okrog 5 % primerov (7).

## KLASIČNI HODGKINOV LIMFOM

Tumorske celice izvirajo iz zrelih B-celic, ki so izgubile glavne imunofenotipske značilnosti B-celic in kažejo koekspresijo markerjev različnih hematopoetskih celic (1). HRS-celice na površini izražajo CD30 in CD15, CD20 pa v manj kot 40 %. Ponavadi so CD45-negativne. Glede na morfološki videz tumorskih celic in sestavo reaktivnega ozadja poznamo 4 podvrste klasičnega HL:

- nodularna skleroza (70 %)
- mešanocelični tip (20–25 %)
- z limfociti bogati klasični HL (5 %)
- limfocitna deplecija (< 1 %).

Nodularna limfocitna predominanca (NLPHL) je redkejši tip HL (8), ki bo opisan posebej.

## Etiologija

Natančni vzrok HL ni povsem pojasnjen, je pa z razvojem bolezni povezanih več dejavnikov:

- okužba z virusom Epstein-Barr (EBV) in prebolela infekcijska mononukleoza sta povezana z večjim tveganjem HL. EBV je eden najpogostejših virusov v naravi, s katerim je prekužene 90 % populacije. Pri približno

40 % bolnikov s klasičnim HL najdemo EBV v tumorskih celicah. Virusni onkogeni potencial povezujejo z zmožnostjo okužbe in transformacije B-limfocitov, ki izgubijo sposobnost apoptoze. Kljub temu pa natančen mehanizem razvoja HL po okužbi z EBV ni znan (9).

- zmanjšana imunska odpornost. Bolniki z zmanjšano imunsko odpornostjo, povezano z jemanjem imunosupresivnih zdravil, okužbo s HIV, presaditvijo organov in bolniki z avtoimunskimi boleznimi (revmatoidni artritis, SLE, sarkoidoza), so bolj ogroženi s HL (10, 11).
- pozitivna družinska anamneza. Ožji družinski član bolnika s HL ima 3–5-krat več možnosti, da bo zbolel za HL kot član splošne populacije; mlajši bratje in sestre zbolelega so kar 7-krat bolj ogroženi s HL, identični dvojčki pa še veliko bolj. Važni sta torej genetska predispozicija in izpostavljenost dejavnikom skupnega okolja (12).
- višji socialnoekonomski položaj povezujejo z večjo zbolevnostjo otrok za podtipom HL nodularna skleroza, medtem ko ravno obratno velja za mešanocelični podtip HL. Razlog za prvi podtip je menda poznejša izpostavljenost otrok raznim infekcijskim agensom in faktorjem okolja (13).

## Klinična slika

Bolezen se pri 60–80 % bolnikov začne z zvečanimi, nebolečimi bezgavkami, najpogosteje na vratu in v nadključničnih kotanjah. Redkeje (v 10–20 %) so zvečane bezgavke v pazduhah in še redkeje (v 6–10 %) v dimeljskih bezgavkah. Bolniki imajo v 70 % zvečane mediastinalne bezgavke, ki se lahko združujejo v pakete in povzročajo simptome, kot so suh dražeč kašelj, težko dihanje in bolečina za prsnico. Lahko imajo perikardialni izliv in manjši ali večji plevralni izliv. Zvečane retroperitonealne bezgavke ima okrog 25 % bolnikov, bolezen izključno pod prepono pa manj kot 10 % bolnikov.

B-simptomi so večinoma odsev napredovale bolezni: hujšanje oz. izguba telesne teže za več kot 10 %, izrazito nočno potenje in nad 38 °C povišana temperatura brez jasnih znakov okužbe. Srbenje kože je lahko zgodnji znak HL, ki ga ima do 15 % bolnikov. Bolniki imajo lahko zvečano vranico. Možni so tudi paraneoplastični pojavi, kot so kožne lezije, alkoholna bolečina, hiperkalcemija, nevrološka simptomatika in drugo (14).

## Diagnoza

Za diagnozo je ključna histopatološka preiskava odvzete bezgavke ali tkiva prizadetega organa. Natančni anamnezi in kliničnemu pregledu bolnika sledijo laboratorijske in slikovne preiskave. Laboratorijske preiskave poleg celotne krvne slike, sedimentacije in biokemije vključujejo serologijo za hepatitis B, C in HIV. V krvnih izvidih so pogoste povišana sedimentacija, reaktivna levkocitoza in limfopenija. Slikovne preiskave obsegajo CT vratu,

prsnega koša in trebuha. Pozitronska emisijska tomografija (PET) je glede na evropska klinična priporočila potrebna pri vseh bolnikih z novoodkritim HL pred uvedbo zdravljenja, in sicer za opredelitev pravilnega stadija bolezni in oceno učinka zdravljenja (15). Glede na visoko specifičnost PET/CT preiskave, biopsija kostnega mozga ni več obvezna preiskava za zamejitev bolezni. Kostni mozeg je prizadet pri približno 5–8 % bolnikov z napredovalim HL, kar pa ne vpliva na shemo zdravljenja, in pri manj kot 1 % bolnikov z zgodnjim stadijem bolezni, kar pa je premajhen delež, da bi upravičil agresivnost preiskave (16). Bolnikom, predvidenim za zdravljenje z antraciklini ali z bleomicinom, naredimo ultrasonografijo srca in oceno pljučne funkcije.

Zdravljenje HL lahko povzroči sterilnost, na kar vpliva več dejavnikov, kot so bolnikova starost, reproduktivni status pred zdravljenjem in obseg bolezni, predvsem pa vrsta kemoterapije, doza alkilirajočih citostatikov in obsevanje male medenice. Sterilnost po shemi BEACOPP v eskaliranih odmerkih nastane pri več kot 50 % pri ženskah in okrog 80 % pri moških (17). Vse mlajše bolnike napotimo na kriokonzervacijo sperme, bolnice pa na ohranitvene postopke zamrzovanja jajčnih celic, če je to časovno izvedljivo.

## Zdravljenje

Na izbiro zdravljenja pri HL v prvi vrsti vplivata stadij bolezni in prognostični dejavniki. Seveda je pomembno tudi bolnikovo splošno stanje in spremljajoče bolezni. Pomembno je vedeti, da večino bolnikov s HL pozdravimo, vendar pa umrljivost ozdravljenih bolnikov leta pozneje naraste zaradi poznih zapletov zdravljenja, od katerih so na prvem mestu drugi raki in kardiovaskularne bolezni.

Glede na stadij bolezni in prognostične dejavnike razdelimo bolnike v tri skupine:

- z omejeno boleznijo brez neugodnih napovednih dejavnikov (stadij I in II);
- z omejeno boleznijo z neugodnimi napovednimi dejavniki;
- z razširjeno boleznijo (stadij III in IV, v nemški skupini za HL\* tudi stadij IIB z določenimi neugodnimi napovednimi dejavniki, kot sta velik mediastinum in ekстранodalna bolezen).

\*Najpogosteje se uporabljata opredelitvi neugodnih napovednih dejavnikov *Nemške skupine za HL* (German Hodgkin Study Group, GHSG) in *Evropske skupine za raziskave in zdravljenje raka* (European Organisation for Research and Treatment of Cancer, EORTC):

GHSG: velik mediastinum (> 1/3 največjega premera prsnega koša), ekстранodalna bolezen, povišana sedimentacija (ESR > 50 mm/h) brez

B-simptomov ali > 30 mm/h z njimi, prizadetost bezgavk v treh ali več regijah (18).

EORTC: velik mediastinum, starost  $\geq$  50 let, povišana sedimentacija eritrocitov >50 mm/h brez B-simptomov ali > 30 mm/h z B-simptomi,  $\geq$  4 prizadete regije bezgavk (19).

Glavni kemoterapevtski shemi, ki ju uporabljamo v zdravljenju HL, sta ABVD (doksorubicin, bleomicina, vinblastin in dakarbazinom) in BEACOPP (bleomicin, etopozid, doksorubicin, ciklofosamid, vinkristin, prokarbazin, prednizon).

### ***Zdravljenje pri omejeni bolezni brez neugodnih napovednih dejavnikov***

Zdravljenje je kombinirano, s kratkotrajno kemoterapijo po shemi ABVD, ki ji sledi obsevanje prizadetih lokacij. Na podlagi rezultatov velike multicentrične raziskave, v katero je bilo vključenih 1.370 bolnikov z zgodnjim stadijem HL brez neugodnih prognostičnih dejavnikov, se je izkazalo, da za te bolnike zadoščata dva ciklusa kemoterapije po shemi ABVD, ki ji sledi obsevanje prizadetih lokacij z dozo 20 Gy. Glede preživetja in časa do napredovanja bolezni je ta kratkotrajna shema primerljiva prej standardnemu zdravljenju s 4 cikli ABVD in obsevanju z dozo 30 Gy (18).

### ***Zdravljenje pri omejeni bolezni z neugodnimi napovednimi dejavniki***

Shema ABVD ostaja zlati standard za te bolnike. Bolnike s stadijem I in II z enim ali več neugodnimi napovednimi dejavniki po doktrini zdravimo s 4 cikli ABVD in obsevanjem prizadetih lokalizacij z dozo 30 Gy (15, 20).

### ***Zdravljenje pri razširjeni bolezni; zajema stadije III in IV in v nekaterih državah tudi stadij IIB***

Bolnike s stadijem III in IV ponavadi zdravimo samo s kemoterapijo bodisi po shemi ABVD ali BEACOPP, obsevamo pa le vitalni ostanek bolezni. Bolnike, mlajše od 60 let, zdravimo s šestimi cikli kemoterapije po shemi BEACOPP v eskaliranih odmerkih in obsevanjem PET/CT-pozitivnega ostanka bolezni, večjega kot 2,5 cm, ali 8 cikli ABVD, v ZDA uveljavljeno shemo in obsevanjem ostanka bolezni, večjega kot 1,5 cm (21, 22). Zadnje analize kažejo, da pri bolnikih, ki imajo po končanem zdravljenju negativen izvid PET/CT, obsevanje lahko opustimo (23). Več prospektivnih randomiziranih raziskav, ki so primerjale shemi ABVD in BEACOPP, je pokazalo, da slednja zagotavlja boljši nadzor nad boleznijo. Nedavno objavljena meta-analiza je pokazala, da je preživetje v 5 letih pri BEACOPP z eskaliranimi odmerki za 10 % boljše kot pri ABVD (24). Problem sheme BEACOPP so

hujši toksični sopojavi – večja akutna toksičnost z zapleti zaradi hude supresije kostnega mozga, neplodnost in večja pozna umrljivost zaradi drugih rakov.

Standardno zdravljenje bolnikov, starejših od 60 let, je 6–8 ciklusov ABVD; če po 4. ciklusu ni remisije, se doda obsevanje. Shema BEACOPP za to skupino bolnikov ni primerna, ker ima prehude stranske učinke (25).

Raziskave skušajo zmanjšati intenziteto zdravljenja ob enaki ali celo večji učinkovitosti. Izvid PET/CT po dveh ciklikih kemoterapije je dober pokazatelj uspešnosti zdravljenja pri bolnikih z napredovalim HL (26), vendar ta preiskava zaenkrat še ni standardna; delamo jo le pri bolnikih, vključenih v klinične raziskave.

### ***Zdravljenje pri ponovitvi bolezni in pri primarno neodzivni bolezni***

Približno 10 % bolnikov z omejeno boleznijo in 20–30 % bolnikov z napredovalim HL ima primarno neodzivno bolezen oziroma se jim bolezen ponovi. Pri ponovitvah je zdravljenje izbire avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic, včasih pa konvencionalna kemoterapija. Tudi po dveh ali več ponovitvah bolezni je mogoče doseči dolgotrajno remisijo bolezni.

Avtologna presaditev krvotvornih matičnih celic pride v poštev pri bolnikih, ki se jim bolezen ponovi zgodaj, v manj kot enem letu, v primerih primarno neodzivne bolezni, pri obsežnih sistemskih ponovitvah ter pri ponovitvi po konvencionalnem zdravljenju prve ponovitve bolezni. Za presaditev so primerni samo bolniki s kemosenzibilno boleznijo. Le pri takih bolnikih se lahko nadejamo uspeha visokodoznega zdravljenja. Ozdravitev po visokodoznem zdravljenju dosežemo pri okrog polovici bolnikov s kemosenzibilno ponovitvijo bolezni (27). Bolnike, pri katerih ponovitev ni obsežna, lahko zdravimo s konvencionalno kemoterapijo drugega reda, npr. po shemi BEACOPP, če je niso bili deležni že pri prvem zdravljenju (28). Bolnike z lokalizirano pozno ponovitvijo lahko samo obsevamo (29).

Alogenska transplantacija je možna za zdravljenje mladih kemosenzitivnih bolnikov v dobrem splošnem stanju, s ponovitvijo bolezni po avtologni transplantaciji. Pri alogenski transplantaciji skušamo izkoristiti reakcijo presadka proti HL. Smrtnost zdravljenja je zaradi zapletov visoka, okrog 20-odstotna, zato alogenska transplantacija ne spada med standardna zdravljenja in se priporoča bolnikom v okviru kliničnih raziskav (30, 31).

Danes je za zdravljenje odraslih bolnikov z neodzivnim ali ponovljenim CD30-pozitivnim HL na voljo novo tarčno zdravilo brentuksimab vedotin. Gre za kombinacijo protitelesa proti CD30 in mikrotubulnega toksina, ki se veže na celice, ki na svoji površini izražajo antigen CD30. Je zelo učinkovito zdravilo, saj je v klinični raziskavi faze II doseglo kar 75 % odzivov pri

bolnikih s ponovitvijo bolezni po avtologni transplantaciji (32). Zaenkrat se uporablja kot monoterapija in je registrirano za bolnike s ponovljenim HL po avtologni transplantaciji oz. po dveh linijah konvencionalnega zdravljenja.

Če bolnikov ne moremo pozdraviti in je standardno zdravljenje izčrpano, se odločimo za blažilno (paliativno) zdravljenje, ki je lahko monoterapija z gemcitabinom ali lokalno obsevanje. Možno je tudi zdravljenje z bretuksimab vedotinom. Na ta način bolnikom lahko zagotovimo zadovoljivo kvaliteto življenja, lahko pa tudi dolgotrajno stagnacijo ali celo remisijo bolezni (33).

## **HODGKINOV LIMFOM TIPA NODULARNA LIMFOCITNA PREDOMINANCA**

HL nodularna limfocitna predomnanca (NLPHL) je redkejši tip HL, za katerega so značilne tumorske celice limfocitne predomnanice (LP), ki so v glavnem zadržale imunofenotipske značilnosti B-celic in so običajno CD20-pozitivne ter CD15- in CD30-negativne (8).

Od vseh ostalih oblik HL se razlikuje po histopatološki sliki, imunofenotipu in kliničnem poteku. Bolezen se pojavi kasneje, med 30. in 40. letom starosti, pogosteje pri moških. Večino bolnikov, 70–80 %, odkrijemo v zgodnjem stadiju, mediastinum je redko prizadet, tudi neugodni prognostični dejavniki so redki. Prognoza bolezni je dobra, pogoste pa so pozne ponovitve (5).

Ker gre za redko obliko HL, je prospektivnih podatkov malo in optimalno zdravljenje ni znano. Bolnike s stadijem IA uspešno zdravimo z obsevanjem prizadetega mesta z dozo 30 Gy. Višje stadije bolezni zdravimo enako kot ostale podtipe klasičnega HL (15, 34, 35). Ker so tumorske celice CD20-pozitivne, pride v poštev zdravljenje z anti-CD20 monoklonskim protitelesom rituksimabom, kar pa žal ni podprto z izsledki prospektivnih raziskav.

Ob ponovitvi bolezni je potrebna ponovna biopsija, saj je možnost transformacije v difuzni velikocelični B-limfom po podatkih iz literature kar 8–14-odstotna v 4–8 letih od postavitve diagnoze (36). Lokalizirane ponovitve lahko uspešno zdravimo z rituksimabom v monoterapiji (37). Bolniki z obsežno ponovitvijo bolezni potrebujejo agresivnejše zdravljenje, po možnosti v kombinaciji z anti-CD20-monoklonskim protitelesom, čeprav za uspešnost še ni dokazov iz prospektivnih raziskav.

## **SLEDENJE STANJA BOLNIKOV**

Po končanem zdravljenju stanje bolnikov spremljamo z rednimi pregledi ter laboratorijskimi in slikovnimi preiskavami: po evropskih priporočilih prvo leto na tri do štiri mesece, nato do četrtega leta dvakrat letno, kasneje enkrat

letno. CT naredimo enkrat po končanem zdravljenju za potrditev remisije bolezni, nato pa glede na klinične simptome (15). Preiskave s PET/CT zaenkrat ne priporočajo rutinsko, ker ima relativno veliko lažno pozitivnih izvidov. Pozitivna napovedna vrednost je okrog 65-odstotna. Razlogi za lažno pozitivni izvid PET/CT po zdravljenju so lahko vnetne spremembe po kemoterapiji in obsevanju, hiperplazija priželjca in okužbe. Zato je morebitno ponovitev nujno potrebno dokazati histološko (38, 39). Pri bolnikih redno opravljamo presejalne teste za odkrivanje drugih rakov, ki so glavni razlog smrti dolgoletno preživelih. Tveganje za nastanek drugih rakov se precej zveča 10 let po zaključenem zdravljenju. Med njimi sta najpogostejša rak dojke in rak pljuč, med hematološkimi raki pa akutne levkemije in ne-Hodgkinovi limfomi. Pri bolnicah po obsevanju pazduh in mediastinuma se priporoča mamografija enkrat na leto, in sicer prva 10 let po zdravljenju oz. po 40. letu starosti. Potrebno je tudi iskanje drugih poznih posledic zdravljenja, med katerimi so najpomembnejše srčnožilne bolezni, hipotiroidizem po obsevanju vratu in motnje plodnosti (40). Incidenca poznih zapletov narašča s časom sledenja.

## PROGNOZA

Prognoza bolnikov s HL je odlična, pozdravimo več kot 80 % bolnikov. Zelo pomemben razlog obolevnosti in smrtnosti ozdravljenih bolnikov s HL so pozne posledice zdravljenja. Priporoča se skrbno spremljanje bolnikov, da se pozne posledice čim prej odkrijejo, saj le to zagotavlja boljšo obravnavo in daljše preživetje.

## LITERATURA

1. Küppers R. Molecular biology of Hodgkin lymphoma. *Hematology Am Soc Hematol Educ Program* 2009; 491–6.
2. Thomas RK, Re D, Wolf J, Diehl V. Part I: Hodgkin's lymphoma – molecular biology of Hodgkin and Reed-Sternberg cells. *Lancet Oncol* 2004; 5: 11–8.
3. Küppers R, Engert A, Hansmann ML. Hodgkin lymphoma. *J Clin Invest* 2012; 122: 3439–47.
4. Sant M, Allemani C, Tereanu C, De Angelis R, Capocaccia R, Visser O, et al. HAEMACARE Working Group, et al. Incidence of hematologic malignancies in Europe by morphologic subtype: results of the HAEMACARE project. *Blood* 2010; 116: 3724–34.
5. Townsend W, Linch D. Hodgkin's lymphoma in adults. *Lancet* 2012; 380 (9844): 836–47.
6. Rak v Sloveniji 2010. Ljubljana: Onkološki inštitut Ljubljana, Epidemiologija in register raka, Register raka Republike Slovenije, 2013.
7. Swerdlow SH, Campo E, Harris NL, Jaffe ES, Pileri SA, Stein H, et al. WHO Classification of tumours of haematopoietic and lymphoid tissues. Lyon, France: IARC Press; 2008.
8. Lee AI, LaCasce AS. Nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma. *Oncologist* 2009; 14: 739–751.



9. Hjalgrim H, Askling J, Rostgaard K, Hamilton-Dutoit S, Frisch M, Zhang JS, et al. Characteristics of Hodgkin's lymphoma after infectious mononucleosis. *N Engl J Med* 2003; 349: 1324–32.
10. Cartwright RA, Watkins G. Epidemiology of Hodgkin's disease: a review. *Hematol Oncol* 2004; 22: 11–26.
11. Landgren O, Pfeiffer RM, Kristinsson SY, Björkholm M. Survival patterns in patients with Hodgkin's lymphoma with a pre-existing hospital discharge diagnosis of autoimmune disease. *J Clin Oncol* 2010; 28: 5081–7.
12. Goldin LR, Björkholm M, Kristinsson SY, Turesson I, Landgren O. Highly increased familial risks for specific lymphoma subtypes. *Br J Haematol* 2009; 146: 91–4.
13. Glaser SL. Regional variation in Hodgkin's disease incidence by histologic subtype in the US. *Cancer* 1987; 60: 2841–7.
14. Mauch PM, Kalish LA, Kadin M, Coleman CN, Osteen R, Hellman S. Patterns of presentation of Hodgkin disease. Implications for etiology and pathogenesis. *Cancer* 1993; 71: 2062–71.
15. Eichenauer DA, Engert A, André M, Federico M, Illidge T, Hutchings M, et al. ESMO guidelines working group. Hodgkin's lymphoma: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncology* 2014; 25 (Suppl 3): iii70–5.
16. Cheson BD, Pfistner B, Juweid ME, Gascoyne RD, Specht L, Horning SJ, et al. Revised response criteria for malignant lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 579–86.
17. Behringer K, Breuer K, Reineke T, May M, Nogova L, Klimm B, et al. Secondary amenorrhea after Hodgkin's lymphoma is influenced by age at treatment, stage of disease, chemotherapy regimen, and the use of oral contraceptives during therapy: a report from the German Hodgkin's Lymphoma Study Group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 7555–64.
18. Engert A, Plütschow A, Eich HT, Lohri A, Dorken B, Borchmann P, et al. Reduced treatment intensity in patients with early-stage Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2010; 363: 640–52.
19. Cosset JM, Henry-Amar M, Meerwaldt JH, Carde P, Noordijk EM, Thomas J, et al. The EORTC trials for limited stage Hodgkin's disease. The EORTC lymphoma cooperative group. *Eur J Cancer* 1992; 28A (11): 1847–50.
20. Eich HT, Diehl V, Görgen H, Pabst T, Markova J, Debus J, et al. Intensified chemotherapy and dose-reduced involved-field radiotherapy in patients with early unfavorable Hodgkin's lymphoma: final analysis of the German Hodgkin study group HD11 trial. *J Clin Oncol* 2010; 28: 4199–206.
21. Engert A, Haverkamp H, Kobe C, Markova J, Renner C, Ho A, et al. Reduced-intensity chemotherapy and PET-guided radiotherapy in patients with advanced stage Hodgkin's lymphoma (HD15 trial): a randomised, open-label, phase 3 non-inferiority trial. *Lancet* 2012; 379: 1791–9.
22. Canellos GP, Niedzwiecki D, Johnson JL. Long-term follow-up of survival in Hodgkin's lymphoma. *N Engl J Med* 2009; 361: 2390–1.
23. Kobe C, Kuhnert G, Kahraman D, Haverkamp H, Eich HT, Franke M, et al. Assessment of tumor size reduction improves outcome prediction of positron emission tomography/computed tomography after chemotherapy in advanced-stage Hodgkin lymphoma. *J Clin Oncol* 2014; 32: 1776–81.
24. Skoetz N, Trelle S, Rancea M, Haverkamp H, Diehl V, Engert A, et al. Effect of initial treatment strategy on survival of patients with advanced-stage Hodgkin's lymphoma: a systematic review and network meta-analysis. *Lancet Oncol* 2013; 14: 943–52.
25. Ballova V, Rüffer JU, Haverkamp H, Pfistner B, Muller-Hermelink HK, Duhme E, et al. A prospectively randomized trial carried out by the German Hodgkin study group (GHSG) for elderly patients with advanced Hodgkin's disease comparing BEACOPP baseline and COPP-ABVD (study HD9elderly). *Ann Oncol* 2005; 16: 124–31.

26. Hutchings M, Loft A, Hansen M, Pedersen LM, Buhl T, Jurlander J, et al. FDG-PET after two cycles of chemotherapy predicts treatment failure and progression-free survival in Hodgkin lymphoma. *Blood* 2006; 107: 52–9.
27. Schmitz N, Pfistner B, Sextro M, Sieber M, Carella AM, Haenel M, et al. Aggressive conventional chemotherapy compared with high-dose chemotherapy with autologous haemopoietic stem-cell transplantation for relapsed chemosensitive Hodgkin's disease: a randomised trial. *Lancet* 2002; 359: 2065–71.
28. Sieniawski M, Franklin J, Nogova L, Glossmann JP, Schober T, Nisters-Backes H, et al. Outcome of patients experiencing progression or relapse after primary treatment with two cycles of chemotherapy and radiotherapy for early-stage favorable Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2007; 25: 2000–5.
29. Josting A, Nogova L, Franklin J, Glossmann JP, Eich HT, Sieber M, et al. Salvage radiotherapy in patients with relapsed and refractory Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin lymphoma study group. *J Clin Oncol* 2005; 23: 1522–9.
30. Sureda A, Robinson S, Canals C, Carella AM, Boogaerts MA, Caballero D, et al. Reduced-intensity conditioning compared with conventional allogeneic stem-cell transplantation in relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma: an analysis from the Lymphoma working party of the European group for blood and marrow transplantation. *J Clin Oncol* 2008; 26: 455–62.
31. Peggs KS, Hunter A, Chopra R, Parker A, Mahendra P, Milligan D, et al. Clinical evidence of a graft-versus-Hodgkin's-lymphoma effect after reduced-intensity allogeneic transplantation. *Lancet* 2005; 365: 1934–41.
32. Younes A, Gopal AK, Smith SE, Ansell SM, Rosenblatt JD, Savage KJ, et al. Results of a pivotal phase II study of brentuximab vedotin for patients with relapsed or refractory Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2012; 30: 2183–9.
33. Santoro A, Bredenfeld H, Devizzi L, Tesch H, Bonfante V, Viviani S, et al. Gemcitabine in the treatment of refractory Hodgkin's disease: results of a multicenter phase II study. *J Clin Oncol* 2000; 18: 2615–9.
34. Nogová L, Reineke T, Eich HT, Josting A, Müller-Hermelink, Wingbermühle K, et al. Extended field radiotherapy, combined modality treatment or involved field radiotherapy for patients with stage IA lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma: a retrospective analysis from the German Hodgkin study group (GHSG). *Ann Oncol* 2005; 16: 1683–87.
35. Nogová L, Reineke T, Brillant C, Sieniawski M, Rudiger T, Josting A, et al. Lymphocyte-predominant and classical Hodgkin's lymphoma: a comprehensive analysis from the German Hodgkin study group. *J Clin Oncol* 2008; 26: 434–9.
36. Al-Mansour M, Connors JM, Gascoyne RD, Skinnider B, Savage KJ. Transformation to aggressive lymphoma in nodular lymphocyte-predominant Hodgkin's lymphoma. *J Clin Oncol* 2010; 28: 793–9.
37. Schulz H, Rehwald U, Morschhauser F, Elter T, Driessen C, Rudiger T, et al. Rituximab in relapsed lymphocyte-predominant Hodgkin lymphoma: long-term results of a phase 2 trial by the German Hodgkin Lymphoma study group (GHSG). *Blood* 2008; 111: 109–11.
38. Cheson BD. Hodgkin lymphoma: protecting the victims of our success. *J Clin Oncol* 2012; 30: 4456–7.
39. Petrausch U, Samaras P, Veit-Haibach P, Tschopp A, Soyka JD, Knuth A, et al. Hodgkin's lymphoma in remission after first-line therapy: which patients need FDG-PET/CT for follow-up? *Ann Oncol* 2010; 21: 1053–7.
40. Mauch P, Ng A, Aleman B, Carde P, Constine L, Diehl V, et al. Report from the Rockefeller foundation sponsored international workshop on reducing mortality and improving quality of life in long-term survivors of Hodgkin's disease. *Eur J Haematol Suppl* 2005: 68–76.